

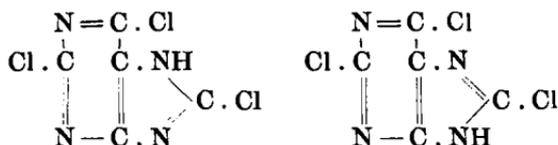
## 402. Emil Fischer: Ueber das Trichlorpurin.

[Aus dem I. Berliner Universitätslaboratorium.]

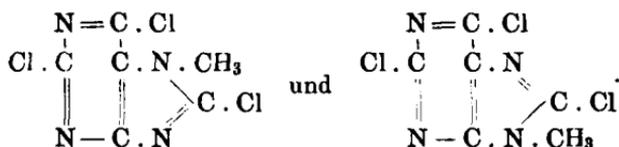
(Eingegangen am 2. October; vorgetragen in der Sitzung von Hrn. E. Fischer.)

Während die beiden isomeren, längst bekannten Methyloxydichlorpurine durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid leicht in die entsprechenden Trichlorverbindungen verwandelt werden können, erfordert die gleiche Reaction beim 8-Oxy-2.6-dichlorpurin besonders günstige Bedingungen. Die Anwendung von Phosphorpentachlorid ist hier direct schädlich, und das Phosphoroxychlorid wirkt auch nur dann in dem gewünschten Sinne, wenn bei sorgfältiger Regulirung der erforderlichen Temperatur seine Menge sehr gross ist und die Einwirkung auf das schwer lösliche Oxydichlorpurin durch häufiges Schütteln unterstützt wird. Dadurch erklärt es sich, dass zahlreiche Versuche, welche ich früher zur Gewinnung dieser Verbindung angestellt habe, fehlschlagen.

Für das Trichlorpurin lassen sich aus der Bildungsweise mit gleichem Rechte die beiden folgenden Formeln



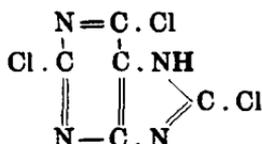
ableiten. Die Hoffnung, zwischen denselben durch die Methylierung entscheiden zu können, hat sich nicht erfüllt; denn es entstehen dabei gleichzeitig die beiden schon bekannten Methyltrichlorpurine:



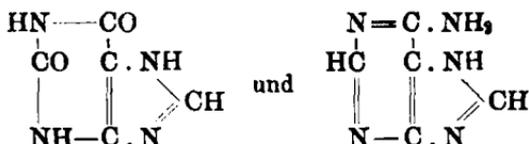
Man könnte nun vermuthen, dass das Trichlorpurin ein Gemisch der beiden isomeren Formen sei. Da es mir aber bisher nicht gelungen ist, beim Trichlorpurin oder bei den später beschriebenen Amino- und Oxy-Derivaten desselben isomere Formen zu isoliren, so bin ich genöthigt, jene Annahme zu verwerfen und das Trichlorpurin vorläufig als eine einheitliche Substanz zu betrachten. Es liegt also hier wiederum ein Fall von sogenannter Tautomerie vor, welcher am meisten an die von H. v. Pechmann<sup>1)</sup> studirten Erscheinungen bei den Amidinen erinnert. In der That kann die Atomgruppe, um welche es sich hier bei dem Trichlorpurin oder

<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 869 und 2362; 30, 1779.

ähnlichen Verbindungen der Purinreihe handelt, als eine Amidgruppe aufgefasst werden. Das Studium der Tautomerie bietet hier noch ein besonderes Interesse, weil die Isomerie der Alkylderivate in den Metamorphosen viel schärfer zu Tage tritt, als bei den einfachen Amidinen, und weil in Folge der ringförmigen Verkettung der Amidgruppe grössere Aussicht vorhanden ist, auch die beiden isomeren Wasserstoffverbindungen zu gewinnen. Aus Bequemlichkeit werde ich in Zukunft für Trichlorpurin nur die eine Formel



gebrauchen, ebenso wie ich für Xanthin, Adenin u. s. w., bei welchen die Verhältnisse genau ebenso liegen, die Formeln



der Einfachheit halber bevorzugt habe.

Das Trichlorpurin unterscheidet sich von seinen Methylderivaten scharf durch die 'saure Natur. Es bildet mit den Metallen und mit Ammoniak ziemlich beständige Salze und die Folge davon ist, dass es von Basen nicht allein schwerer zersetzt wird, sondern auch die Chloratome in anderer Reihenfolge als die Methylverbindungen abgibt. Diesem glücklichen Umstande verdanke ich vorzugsweise das Gelingen der Synthesen von Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Adenin, welche in der folgenden Mittheilung beschrieben sind.

#### Darstellung und Eigenschaften des Trichlorpurins.

Fein gepulvertes 8-Oxy-2.6-dichlorpurin wird mit der 70-fachen Menge Phosphoroxychlorid im geschlossenen Gefäss 4 Stunden im Oelbade auf 150—155° unter möglichst häufiger Bewegung der Masse erhitzt. Zum Schluss der Operation muss eine klare, nur schwach gelb gefärbte Lösung entstanden sein. Verdampft man dieselbe jetzt im Vacuum, bis das Phosphoroxychlorid möglichst vollständig entfernt ist, so bleibt ein amorpher Rückstand, welcher beim Schütteln mit kaltem Wasser krystallinisch wird. Das farblose Product wird filtrirt und mit kaltem Wasser gewaschen. Seine Menge beträgt fast ebenso viel wie diejenige des angewandten Oxydichlorpurins. Dasselbe wird zunächst mit der fünffachen Gewichtsmenge Aether ausgelaugt, wobei der allgrösste Theil in Lösung geht. Nach dem

Verdampfen des Aethers wird der krystallisirende Rückstand mit der 60fachen Menge Wasser ausgekocht, wobei das Trichlorpurin anfangs schmilzt und sich völlig löst, während ein ihm beigemengter Fremdkörper als feste Masse zurückbleibt. Aus der heiss filtrirten Flüssigkeit fällt beim Erkalten das Trichlorpurin in feinen farblosen Blättchen aus, welche schon fast rein sind. Ihre Menge betrug nach dem Trocknen bei  $110^{\circ}$  ungefähr 65 pCt. des angewandten Oxydichlorpurins.

Zur völligen Reinigung löst man das Product in der vierfachen Menge warmem Wasser, unter Zusatz von Ammoniak. Beim Erkalten scheidet sich das Ammoniak Salz in langen Nadeln aus, welche grösstentheils zu kugelförmigen Aggregaten vereinigt sind. Dieselben werden nach dem Abkühlen auf  $0^{\circ}$  filtrirt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Man löst es wieder in warmem Wasser, kühlt ab und übersättigt, bevor die Krystallisation beginnt, mit Salzsäure. Dann krystallisirt das reine Trichlorpurin in schönen grossen Blättern. Der Verlust, welchen man bei dieser Reinigung erleidet, beträgt kaum mehr als 5 pCt. Für die Analyse war das Product nochmals aus heissem Wasser umkrystallisirt.

Die lufttrockenen Krystalle enthalten 5 Moleküle Wasser, welches bei mehrstündigem Erhitzen auf  $110^{\circ}$  völlig entweicht.

Analyse: Ber. für  $C_5H_4N_4Cl_3 + 5H_2O$ .

Procente:  $H_2O$  28.71.

Gef. » » 28.69, 28.63.

Die trockne Substanz gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für  $C_5H_4N_4Cl_3$ .

Procente: C 26.84, H 0.45, N 25.05, Cl 47.65.

Gef. » » 26.87, » 0.60, » 24.84, » 47.37.

Das trockne Trichlorpurin beginnt beim raschen Erhitzen gegen  $180^{\circ}$  zu sintern und zersetzt sich zwischen  $184^{\circ}$  und  $186^{\circ}$  (corr.  $187^{\circ}$  bis  $189^{\circ}$ ) unter plötzlicher Schmelzung und starker Gasentwicklung. Die trockne Substanz löst sich in ungefähr 70 Theilen heissem Wasser klar auf. In warmem Alkohol und Aceton ist sie sehr leicht löslich. Von siedendem Alkohol genügt schon die gleiche Gewichtsmenge. Beim Erkalten erfolgt dann allerdings Krystallisation. Geringer ist die Löslichkeit für Aether und nimmt dann successive ab für Chloroform, Benzol und Petroläther, von welchen der letztere nur Spuren aufnimmt.

Die Beobachtung, dass die Löslichkeit des Trichlorpurins in heissem Wasser und Alkohol viel grösser ist, als diejenige der beiden Methyltrichlorpurine, verdient hervorgehoben zu werden, weil gewöhnlich bei den Purinkörpern das Methyl die Löslichkeit erheblich vergrössert.

Die wässrige Lösung des Trichlorpurins röthet Lakmus stark und zersetzt die Carbonate in der Hitze leicht. Die stark saure Natur der Verbindung zeigt sich auch in der Beständigkeit des zuvor erwähnten Ammoniaksalzes beim Kochen der wässrigen Lösung und in der Beobachtung, dass sie aus der alkalischen Lösung durch verdünnte Essigsäure nicht gefällt wird.

Die Alkalisalze sind in Wasser leicht, in concentrirtem Alkali schwer löslich. Die Kaliumverbindung krystallisirt aus warmer starker Kalilauge beim Erkalten in feinen farblosen Nadeln. Calcium- und Baryum-Salz entstehen rasch beim Kochen der wässrigen Lösung mit den Carbonaten und sind ebenfalls leicht löslich. Versetzt man die ammoniakalische Lösung des Trichlorpurins mit einer ammoniakalischen Lösung eines Zinksalzes, so entsteht ein farbloser, körniger Niederschlag einer Zinkverbindung. Dieselbe löst sich in sehr viel verdünntem Ammoniak in der Wärme wieder auf.

Das Silbersalz fällt aus der ammoniakalischen Lösung durch Silbernitrat als farbloser, amorpher Niederschlag, welcher beim Kochen ziemlich dicht und leicht filtrirbar wird. Dasselbe löst sich in viel Ammoniak und fällt beim Wegkochen desselben sofort wieder aus.

#### Verwandlung des Trichlorpurins in 8-Oxy-2.6-dichlorpurin.

Dieselbe lässt sich gerade so wie bei den beiden Methyltrichlorpurinen leicht durch Behandlung mit starken Säuren bewerkstelligen. Erwärmt man z. B. fein gepulvertes Trichlorpurin mit der 30-fachen Menge 20-procentiger Salzsäure zum Sieden, so geht es in Lösung, und nach kurzer Zeit beginnt die Krystallisation des sehr viel schwerer löslichen Oxydichlorpurins. Bei halbstündigem Kochen ist die Umwandlung beendet. Fügt man dann zur Säure das gleiche Volumen Wasser und lässt erkalten, so scheidet sich die Oxyverbindung so vollständig ab, dass die Ausbeute nahezu der Theorie entspricht. Die Analyse ergab:

Ber. für  $C_5H_2N_4Cl_2O$ .

Procente: Cl 34.63.

Gef. » » 34.55.

Zur weiteren Identificirung wurde die Substanz in das Dimethyloxydichlorpurin (gefunden Schmelzpunkt  $184^\circ$ , corr.  $187^\circ$ ) und dieses noch in das entsprechende Dimethyldiäthoxyoxypurin (gefunden Schmelzpunkt  $129^\circ$ ) übergeführt.

Salpetersäure vom spec. Gew. 1.4 löst schon in der Kälte viel Trichlorpurin. Beim Kochen dieser Lösung entwickelt sich Chlor und wenn die Menge des Trichlorpurins nicht zu gering war, fällt auch hier das Oxydichlorpurin krystallinisch aus.

## Methylierung des Trichlorpurins.

Die Reaction lässt sich leicht mit Jodmethyl in wässrig alkalischer Lösung ausführen, wenn die Temperatur nicht über 70° gesteigert wird, im andern Falle tritt starke Bräunung ein. Dem entsprechend wurden 5 g reines Trichlorpurin in 22.5 ccm Normal-Kalilauge (1 Mol.) gelöst und nach Zugabe von 3.5 g Jodmethyl (etwas mehr, als 1 Mol.) im geschlossenen Rohr im Wasserbade bei 60–70° während 2½ Stunden fortdauernd mechanisch geschüttelt. Während der Operation schied sich das Methylproduct, welches in Alkali unlöslich ist, krystallinisch ab, und die Lösung war zum Schluss nur schwach bräunlich gefärbt.

Nach Entfernung der Mutterlauge wurde die feste Masse mit stark verdünnter Natronlauge nochmals verrieben, um etwa unverändertes Trichlorpurin, oder andere saure Körper zu entfernen, dann abermals filtrirt und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 4 g. Um das schwach braungelbe Product zu reinigen, wurde dasselbe zuerst ungefähr mit der gleichen Gewichtsmenge kaltem Aceton ausgelaugt, wobei etwa ¼ der Menge mit dem grössten Theil der gefärbten Stoffe in Lösung ging. Der Rückstand wurde aus ungefähr der 10-fachen Menge absolutem Alkohol umkrystallisirt und für die Analyse bei 100° getrocknet.

Analyse: Ber. für  $C_6H_3N_4Cl$ .

Procente: C 30.31, H 1.26.

Gef. » » 30.32, » 1.42.

Die Substanz, welche aus kleinen Nadelchen bestand und den ganz unregelmässigen Schmelzpunkt 145–165° zeigte, ist ein Gemisch von 7-Methyltrichlorpurin und 9-Methyltrichlorpurin. Eine kleine Menge des letzteren lässt sich isoliren, wenn man das nicht aus Alkohol umkrystallisirte Rohproduct mit ungefähr 10 Theilen kaltem Aceton auslaugt, wobei es als schwer löslicher Rückstand bleibt. Nach dem Umkrystallisiren zeigte eine Probe der Krystalle den Schmp. 174° (corr. 177°) und nach der Umwandlung in das 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin<sup>1)</sup> den Schmp. 274° (corr. 284°).

Der grösste Theil der beiden isomeren Verbindungen bildet aber ein Gemisch, dessen Trennung durch Krystallisation mir nicht gelang. Ihr Nachweis wurde deshalb durch Verwandlung in die entsprechenden Harnsäuren geführt.

<sup>1)</sup> Diese Verwandlung, welche von mir noch nicht beschrieben wurde, findet beim Abdampfen der Substanz mit 20-procentiger Salzsäure auf dem Wasserbade ziemlich rasch statt.

Vierstündiges Erhitzen mit der 10-fachen Menge Salzsäure vom spec. Gew. 1.19 auf 125° geügte, um die Chlorverbindungen völlig in die Harnsäuren überzuführen. Letztere blieben beim Verdampfen der Säure als wenig gefärbte, krystallinische Masse zurück. Zur Trennung derselben wurde das mit kaltem Wasser gewaschene Gemenge mit der 100-fachen Menge Wasser ausgekocht, wobei die ziemlich leicht lösliche 7-Methylharnsäure völlig ausgelaugt wird. Der Rückstand wurde in Alkali gelöst, mit Thierkohle entfärbt, mit Salzsäure wieder ausgefällt und analysirt.

Analyse: Ber. für  $C_8H_6N_4O_3$ .

Procente: C 39.55, H 3.29.

Gef. » » 39.08, » 3.60.

Die Substanz, deren Menge 40 pCt. des angewandten Trichlormethylpurins betrug, zeigte die Eigenschaften der 9-Methylharnsäure. Um sie vollends damit zu identificiren, wurde sie noch durch Phosphorychlorid und Phosphorpentachlorid in das 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin übergeführt, dessen Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 274° lag.

Die beim Auskochen mit Wasser in Lösung gegangene 7-Methylharnsäure schied sich beim Erkalten krystallisirt ab. Ihre Menge betrug ungefähr 20 pCt. des angewandten Methyltrichlorpurins. Das Präparat gab das hübsch krystallisirende Ammoniumsalz, aber es war trotzdem nicht möglich, die Verbindung durch Umkrystallisiren so rein zu erhalten, dass sie völlig die äusseren Kennzeichen der 7-Methylharnsäure zeigte. Um deshalb den endgiltigen Beweis für ihre Identität mit der letzteren zu erlangen, habe ich das Präparat noch durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 170° in Sarkosin umgewandelt. Das letztere schmolz nach dem Umkrystallisiren aus warmem Alkohol von 208° bis 210° und zeigte auch die sonstigen äusseren Merkmale des Sarkosins.

Bei diesen Veruchen bin ich von Hrn. Dr. P. Hunsalz auf's Eifrigste unterstützt worden, wofür ich demselben besten Dank sage.